

ГИПОКСИЯ—ПУСКОВОЕ ЗВЕНО В МЕХАНИЗМЕ ОТЕКА
ЛЕГКИХ У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТМ МИОКАРДА

Ключевым фактором патогенеза кардиогенного отека легких является повышение проницаемости аэрогематического барьера (АГБ), о чем свидетельствует дезорганизация соединительной ткани, увеличение уровня гликопротеидов в крови [2]. Задачей данного исследования явилось изучение роли гипоксии как пускового звена в сложной цепи патологических факторов, приводящих к острой дыхательной недостаточности.

Материалы и методы. Группы наблюдения составили 375 больных острым инфарктом миокарда в возрасте от 30 до 79 лет (средний возраст $59,59 \pm 0,52$ г). В 89 случаях исход заболевания был летальным.

Для электронно-микроскопического исследования кусочки легкого, полученные с помощью биопсии непосредственно после смерти больных, фиксировались в 3% растворе глутаральдегида, затем в 1% растворе четырехоксида осмия и заключали в эпон—812. Срезы готовили на ультратоме LKB-8800, контрастировали уранилацетатом и цитратом свинца и изучали в электронном микроскопе JEM—100 S.

Проницаемость капилляров для воды и белка определяли методом артерио-венозной разницы по [1]; изоферменты ЛДГ—по методике разделения на полиакриламидном геле [3]; ксантин-гуанин—по [9]. Забор крови осуществляли самотеком из локтевой вены без наложения жгута и из плечевой артерии без применения местной анестезии. Результаты обрабатывали методом вариационной статистики на ЭВМ «ЕС—1022» с использованием для оценки достоверности отличий непараметрического критерия Вилкоксона-Манна-Уитни.

Результаты и обсуждение. При отеке легких характерной является однонаправленная реакция митохондрий в виде резкого набухания их в цитоплазме альвеолярных клеток обоих типов. Эти органеллы, имеющие обычно удлинненную или эллипсоидную форму, становятся округлыми, матрикс их просветляется и уменьшается количество крист (рис. 1а, б). С постоянством повреждаются и локализованные в интерстициальных пространствах клетки соединительной ткани. В частности, в фибробластах наблюдаются очаговые расширения перинуклеарного пространства и набухшие митохондрии (рис. 1в). В находящихся там же тучных клетках, заполненных гранулами с типичным для клеток человека пластинчатым строением, цистерны гранулярной цитоплазматической сети выглядят дилатированными, а митохондрии превращаются в крупные вакуоли. В эндотелиоцитах митохонд-

рии также претерпевают существенные нарушения, что проявляется изменением формы, размеров и конфигурации. Наиболее стандартная реакция с их стороны также сводится к набуханию, в результате которого кристы укорачиваются и нарушается их ориен-



Рис. 1. Набухание митохондрий в клетках легкого при инфаркте миокарда. а. альвеолярная клетка I типа. Увел. 10000; б. альвеолярная клетка II типа. Увел. 5600; в. тучная клетка и фибробласт. Увел. 5600. Условные обозначения: АК I—альвеолярная клетка I типа; АК II—альвеолярная клетка II типа; ТК—тучная клетка; ФБ—фибробласт; Ф—фибрин; М—митохондрии; ПА—просвет альвеолы; ПК—просвет капилляра; ПНП—перинуклеарное пространство; ЦС—цитоплазматическая сеть; ИП—интерстициальное пространство.

тация (рис. 2а). В отдельных случаях отек эндотелиальных клеток сочетается с разрывом наружной и внутренней мембран митохондрий. Вместе с тем строгого параллелизма между степенью гидратации

цитоплазмы и повреждением митохондрий нет (рис. 2а). Иногда удастся проследить деление их, когда образуются перегибы за счет внедрения оболочки в матрикс с последующей отшнурковой образую-



Рис. 2. Ультраструктура легкого при инфаркте миокарда. а. набухание и деструкция мембран митохондрий в эндотелиальных клетках. Увел. 10000; б. деление митохондрий в эндотелиальной клетке. Увел. 28000; в. набухание делящейся митохондрии и появление миелоидной фигуры (указано стрелкой) в эндотелиальной клетке. Увел. 4200; г. остаточное тельце в эндотелиальной клетке. Увел. 14000. Условные обозначения: Э—эритроцит; ПК—просвет капилляра; ОТ—остаточное тельце; Л—лизосома.

Остальные сокращения те же, что и на рис. 1.

щихся фрагментов, в результате чего количество органелл увеличивается (рис. 2б). В делящейся митохондрии, как и в обычных, возможно резкое набухание (рис. 2в). По-видимому, парциальный отек

ее матрикса представляет собой дискретный процесс, не ограничивающийся какой-то частью, а распространяющийся на всю органеллу. Другая реакция митохондрий заключается в дегенерации и образовании миелиновых фигур (рис. 2в). Как видно из рисунка, этот процесс осуществляется при участии лизосом, содержащих различные ферментные системы. Завершающим этапом дистального действия лизосомальных кислых гидролаз является образование остаточных (резидуальных) телец (рис. 2г). Несмотря на стереотипную ультраструктурную перестройку митохондрий в различных клетках при отеке легких, тонкое строение их зависит от степени оксигенации тех или иных участков органа. Сохранность митохондрий предопределяет обратимость или необратимость повреждений клеток (альвеолярных, эндотелиальных и др.). Кроме того, выраженность альтераций митохондриального аппарата от незначительного набухания до разрушения наружной и внутренней мембран и трансформации их в миелиновые фигуры и остаточные тельца является ультраструктурным критерием гипоксии.

Между проницаемостью для белка и воды, с одной стороны, и показателями уровня гипоксии, с другой, выявлена тесная коррелятивная связь, указывающая на патогенетическую роль гипоксии в повышении проницаемости. Так, коэффициент корреляции между проницаемостью для белка и ЛДГ₅ равен 0,652 ($P < 0,05$), для белка и ксантин-гуанина 0,911 ($P < 0,05$), а для воды и ксантин-гуанина 0,720 ($P < 0,05$). Анализ изоферментного спектра ЛДГ и Н и М фракций ее у больных инфарктом миокарда с различным клиническим течением указывает в неосложненных случаях на достоверное увеличение изоферментов ЛДГ₁ и ЛДГ₂, а также значительный подъем Н-фракций, что, вероятно, является отражением адаптации к ухудшающемуся снабжению тканей кислородом вследствие ишемии. При соединении приступов сердечной астмы, развитие отека легких изменяет изоферментный спектр ЛДГ: повышается активность ЛДГ₃, свидетельствующая о повреждении структуры легких. Отмечается также достоверное прогрессирующее нарастание изоферментов ЛДГ₄ и ЛДГ₅, отражающее метаболические процессы, характерные для гипоксии. Одновременно происходит существенное уменьшение коэффициента ЛДГ н/м, указывающее на прогрессирующую гипоксию. При сочетании отека легких и кардиогенного шока отмечается дальнейший рост ЛДГ₄ и ЛДГ₅, коэффициент ЛДГ н/м выше, чем в случае изолированного отека легких. Поскольку активность увеличивается лишь к концу 1—2 суток, целесообразно исследовать содержание ксантин-гуанина в крови — раннего специфического маркера гипоксии [8]. У больных с начальными проявлениями ИБС содержание ксантин-гуанина в венозной крови достоверно выше, чем у практически здоровых людей. Развитие приступа стенокардии и неосложненного инфаркта миокарда также сопровождается его подъемом. Дальнейший рост этого показателя предшествует развитию сердечной астмы и отека легких, при-

чем максимальные цифры выявляются в последнем случае. По мере развития осложнений инфаркта миокарда артерио-венозная разни́ца ксантина-гуанина приобретает отрицательные значения, которые достигают максимального уровня на высоте отека легких. Таким образом, увеличение содержания в крови ксантина-гуанина является не только диагностическим тестом тканевой гипоксии, но и подтверждает роль ее в генезе отека легких.

В стадии необратимых изменений количество морфологических признаков повреждения увеличивается и появляются митохондрии с разрушенными мембранными структурами. В этот период митохондрии любых органов теряют свои энергозависимые функции и обнаруживают резкое увеличение проницаемости внутренней мембраны вследствие глубокого гидролиза фосфолипидов [5, 7]. В них резко возрастает концентрация продуктов гидролиза и наблюдается разобщение окислительного фосфорилирования [6]. Деструкция митохондрий в стадии необратимых изменений может также осуществляться, как мы видели, с участием лизосом. В результате гидролитического расщепления митохондрий образуются миелиновые фигуры и, наконец, остаточные тельца. Они же фактически, представляют собой контейнер для продуктов, которые не могут быть расщеплены энзиматическими системами лизосом и в итоге удаляются из клетки путем экзоцитоза [4]. Итак, наши исследования достоверно свидетельствуют о том, что пусковым звеном в сложной цепи патологических факторов, приводящих к острой дыхательной недостаточности при инфаркте миокарда, является гипоксия.

Ростовский медицинский институт

Поступила 5/XII 1988 г.

Լ. Ի. ԿԱՏԵՆՆԻՑԿԱՅԱ

ՀԻՊՈՔՍԻԱՆ՝ ՈՐՊԵՍ ՍՐՏԱՄԿԱՆԻ ԻՆՖԱՐԿՏՈՎ ՀԻՎԱՆԴՆԵՐԻ ԹՈՔԱՅԻՆ ԱՅՏՈՒՑԻ ՄԵԽԱՆԻԶՄԻ ԱՌԱՋԻՆ ԽՔԱՆԻԶ ՕՂԱԿ

Ա մ փ ո փ ո մ

Ցույց է տրված, որ սրտամկանի ինֆարկտի ժամանակ շնչառական սուր անբավարարության հանգեցնող բարդ ախտաբանական գործոնների շղթայում հիպոքսիան հանդիսանում է առաջին խթանիլ օղակը, որի անդրկառուցվածքային լափանիշն է միտոքոնդրիալ ապարատի ալտերացիայի արտահայտվածությունը: Հայտնաբերված են կարևոր համահարաբերակցական կապեր հիպոքսիայի անդրկառուցվածքային և կենսաքիմիական մարկերի միջև:

L. I. Katelnitskaya

Hypoxia as a Starting Link in the Mechanism of Pulmonary Edema in Patients with Myocardial Infarction

S u m m a r y

It is shown that hypoxia is the starting link in the pathologic factors, causing acute breathing insufficiency at myocardial infarction. The ultrastructural criteria of hypoxia is the expressed alterations of the mitochondrial apparatus. The significant correlative connections are found out between the ultrastructural and biochemical markers of hypoxia.

1. Казначеев В. П., Дзизинский А. А. Клиническая патология трансапиллярного обмена. М., Медицина, 1975, 24—27.
2. Кательническая Л. И., Бардахьян Э. А. Журнал клинической и экспериментальной медицины, 1986, I, 78—84.
3. Панавенко В. В. Лаб. дело, 1974, 9, 542—544.
4. Покровский А. А., Тутельян В. А. Лизосомы. М., Наука, 1976, 382.
5. Сороковой В. И., Владимиров Ю. А. Биофизика, 5, (Итоги науки и техники ВИНИТИ АМН СССР). М., изд. ВИНИТИ, 1975, 11—56.
6. Сороковой В. И., Черников В. П., Бураков С. В. Материалы по актуальным вопросам гистопатологии. М., изд. АМН СССР, 1970, 105.
7. Yanote C. B., McCarr J., Liu S. T., Kallenbach J. P. J. Mol. Cell Cardiol., 1980, 12, 387—408.
8. Long I. W., Verdoux F. D., Remte W. J. J. Mol. Cell. Cardiol., 1977, 9, 297—312.
9. Williams I. N. J. Biol. Chem., 1950, 184, 2, 627—632.

УДК 616.127—005.8.001.6:616.1

М. Б. ЗУЕВ, Ю. Н. ЕПИШИН, Н. Я. ФАРОБИН

СОПОСТАВЛЕНИЕ НАРУШЕНИЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ И КАРДИОДИНАМИКИ ПРИ «СИНДРОМЕ ВКЛЮЧЕНИЯ» И ИНФАРКТЕ МИОКАРДА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ МЕТОДОМ КОРРЕЛЯЦИОННОГО АНАЛИЗА

Ишемия как типовой патологический процесс лежит в основе ряда заболеваний, течение которых сопряжено с высоким риском для жизни. Наряду с широко известной острой формой ишемической болезни сердца—инфарктом миокарда (ИМ), часто сопровождающейся прогрессирующим снижением уровня сократительной и насосной функций сердца, аналогичные нарушения наблюдаются при «синдроме включения» (СВ) ишемизированной конечности в общий кровоток, известном также под названием «турникетный шок» [3]. Ранее было показано [2, 4], что в патогенезе нарушений центрального кровообращения после прекращения ишемии конечности важную роль играют вырабатываемые в длительно ишемизированной мышечной ткани средномолекулярные биологически активные вещества, условно объединяемые термином «ишемический токсин» [2]. В то же время, вопрос о выработке этих веществ в миокарде при его острой ишемии, а также об их участии в патогенезе нарушений функции сердца при ИМ до сих пор остается открытым в связи с отсутствием непосредственных доказательств.

Исследование центральной гемодинамики (ЦГД) и фазовой структуры систолы (ФСС) левого желудочка позволяет быстро оценивать тяжесть нарушений центрального кровообращения [1].

В настоящей работе мы применили разработанный нами специальный алгоритм оценки данных корреляционного анализа показателей ЦГД и ФСС левого желудочка сердца для выявления нарушений